STAMICIS

Information professionnelle

CIS bio international, Member of IBA Molecular group of companies

T3019nB
11/2012

STAMICIS

Composition

Principe actif :

Tetrakis-(2-Methoxyisobutyl-isonitril) Cupri (I) tetrafluoroboras = sestamibi	1 mg

Excipients :

Stanni (II) chloridum dihydricum	0,075 mg
Cysteini hydrochloridum monohydricum	1 mg
Natrii citras	2,6 mg
Mannitolum	20 mg

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 flacon avec 24,675 mg de lyophilisat contient 1 mg de sestamibi.

Après son marquage avec le pertechnétate (^{99m}Tc), le principe actif, le sestamibi, se présente sous la forme d'un complexe dans une solution aqueuse stérile claire, sans conservateur.

Indications / Possibilités d'emploi

Adultes:

- Diagnostic de la cardiopathie coronarienne ischémique
- Diagnostic et localisation de l’infarctus du myocarde
- Evaluation de la fonction ventriculaire globale et régionale (technique du premier passage ou « Blood Pool imaging »)
- En soutien au diagnostic de malignité en cas de suspicion de cancer du sein
- En soutien au diagnostic préopératoire de modifications pathologiques des parathyroïdes en cas de persistance d'une hyperparathyroïdie ou d’une récidive après une première intervention.

Posologie / Mode d'emploi

Adultes:

Le technétium [^{99m}Tc]-sestamibi est administré strictement par voie intraveineuse. Le contenu marqué d'un flacon de Stamicis permet l'examen de plusieurs patients. Si des conditions particulières l'imposent, le contenu du flacon entier marqué avec une dose radioactive appropriée, peut également être administré à un seul patient.

Chez l'adulte (70 kg), les posologies suivantes sont recommandées :

A) Diagnostic de la cardiopathie coronarienne ischémique ainsi que de l'infarctus du myocarde:

200 – 750 MBq en i.v.

Pour le diagnostic de la cardiopathie coronarienne ischémique, deux injections sont nécessaires (l'une au repos et l'autre à l'effort), afin de différencier une ischémie d'une cicatrice. La deuxième injection doit être effectuée au plus tôt six heures après la première.

Ne pas dépasser une dose maximale de 950 MBq pour les deux injections.

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une injection pratiquée au repos est suffisante.

L'acquisition des images doit être effectuée idéalement 1–2 heures après une injection pratiquée au repos, et 0,5–2 heures après une injection pratiquée à l'effort. En effet, durant cet intervalle de temps, l'activité de fond a déjà diminué de façon considérable, et l'activité mesurable au niveau du myocarde est encore très bonne. En raison de l'absence de redistribution du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi, un examen peut encore être fait plus tardivement.

B) Évaluation de la fonction ventriculaire :

750 – 950 MBq en i.v. par injection d'un bolus.

L'évaluation de la fonction ventriculaire, par exemple avec la technique de premier passage, peut faire partie de l'examen réalisé en cas de suspicion de cardiopathie coronarienne ischémique ou d'infarctus du myocarde.

Si possible, le patient ne devra plus s'alimenter 4 heures avant l'injection. Pour accélérer l'élimination du traceur hors du tractus gastro-intestinal, le patient devra prendre un repas léger après l'injection.

L’acquisition des images peut se faire selon le mode planaire ou tomographique, et peut être effectuée chaque fois en synchronisation avec l’électrocardiogramme.

- Technique planaire :
  Les clichés doivent à chaque fois être réalisés sur une période de 10 minutes environ. Les incidences effectuées sont antérieure, oblique antérieure gauche (OAG à 45°, OAG à 70°) ou latérale gauche (profil gauche).
- Technique tomographique :
  Les clichés doivent être réalisés dans chaque projection pendant 40 secondes environ.

Pour évaluer la fonction ventriculaire, les techniques habituelles peuvent être utilisées (technique de premier passage ou « Blood Pool imaging »).

C) <u>En soutien diagnostique lors de suspicion de cancer du sein</u>

700 – 950 MBq i.v. par injection d'un bolus.

Les premiers clichés doivent être réalisés idéalement 5 à 10 minutes après l'injection. La patiente doit être placée en décubitus ventral, le sein examiné pendant librement. On pratiquera alors l’acquisition de profil pendant 10 minutes du sein qui présente une suspicion de cancer, la caméra étant placée aussi près que possible du sein examiné.

La patiente doit ensuite être placée de façon à pratiquer un cliché de profil de l'autre sein également. Ensuite, un cliché antérieur sera réalisé, la patiente étant en décubitus dorsal, les bras placés derrière la tête. L'expérience clinique montre qu’aucune scintigraphie fiable ne peut être obtenue avec Stamicis pour des lésions dont la taille est < 1 cm.

D) <u>Scintigraphie parathyroïdienne</u>

La technique par soustraction peut avoir lieu avec soit de l’iode-123, soit du pertechnétate [^{99m}Tc].

Lors de l'utilisation de l’iode-123, administrer par voie orale 10 à 25 MBq d’iode-123. Réaliser les clichés à l’iode-123 du cou et du thorax 4 heures après la prise d’iode-123. Après l'obtention des clichés à l’iode-123, injecter 200 à 400 MBq de [^{99m}Tc]-sestamibi. Acquérir les nouveaux clichés 10 minutes après l'injection.

Lorsque le pertechnétate est utilisé, injecter 40 à 150 MBq de pertechnétate de sodium et réaliser les clichés du cou et du thorax 30 minutes plus tard. Après la prise des clichés, injecter 200 à 400 MBq de [^{99m}Tc]-sestamibi et réaliser les clichés 10 minutes après l'injection.

Lorsque la technique en deux temps est utilisée, injecter 400 à 750 MBq de [^{99m}Tc]-sestamibi et réaliser les premiers clichés du cou et du thorax 10 minutes plus tard. Réaliser la seconde acquisition des clichés du cou et du thorax après un temps d'élimination de 1 à 2 heures.

Enfants et adolescents:

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Stamicis n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. De préférance d'autres techniques, n'utilisant pas de radiations ionisantes, doivent être envisagées.

Dose de radiation

La dose de radiation moyenne pour les organes et les tissus d'un patient adulte (pesant 70 kg) après injection intraveineuse de [^{99m}Tc]-sestamibi est représentée dans le tableau suivant: Dose d'irradiation calculée selon l'ICRP 80 (Commission internationale de protection radiologique).

Organe	**Repos µGy/MBq**	**À l'effort µGy/MBq**
Pancréas	7,7	6,9
Utérus	7,8	7,2
Surrénales	7,5	6,6
Paroi vésicale	11	9,8
Seins	3,8	3,4
Surface de l'os	8,2	7,8
Paroi de la vésicule biliaire	39	33
Cœur	6,3	7,2
Cerveau	5,2	4,4
Peau	3,1	2,9
Foie	11	9,2
Poumons	4,6	4,4
Estomac	6,5	5,9
Intestin grêle	15	12
Côlon	24	19
Gros intestin supérieur	27	22
Gros intestin inférieur	19	16
Rate	6,5	5,9
Reins	36	26
Ovaires	9,1	8,1
Moelle osseuse rouge	5,5	5,0
Thyroïde	5,3	4,4
Oesophage	4,1	4,0
Glandes salivaires	14	9,2
Muscles	2,9	3,2
Testicules	3,8	3,7
Thymus	4,1	4,0
Autres organes	3,1	3,3
Equivalent de dose efficace DE (µSv/ MBq)	9,0	7,9

Contre-indications

- Grossesse
- Allaitement

Mises en garde et précautions

Pour tous les patients, l'exposition à une radiation ionisante doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. L'activité administrée doit être choisie de façon à ce que la dose de radiation soit aussi faible que possible mais qu'elle permette simultanément d'atteindre les résultats diagnostiques souhaités.

Une hydratation minutieuse et des mictions fréquentes sont nécessaires pour diminuer la dose de radiation absorbée par la vessie. En cas d'insuffisance rénale, l'exposition aux rayonnements peut être augmentée. Celle-ci doit être prise en compte lors du calcul de l'activité à administrer.

Parce que le risque de réactions d'hypersensibilité est présent, les patients doivent être étroitement surveillés pendant l'administration du produit radiomarqué et pendant la scintigraphie, et tous les médicaments et équipements requis en cas d'incident anaphylactique doivent être tenus à disposition (antihistaminiques, corticostéroïdes injectables, médicaments et matériels d'assistance circulatoire, réanimation).

Interactions

On ignore si le comportement du sestamibi marqué au ^{99m}Tc est influencé dans l'organisme par d'autres substances. C'est pourquoi d'autres principes actifs ne devraient être administrés ni simultanément, ni dans un délai bref, sauf si le but de l'examen exige de telles associations.

Grossesse, allaitement

Pendant la grossesse, l'administration du [^{99m}Tc]-sestamibi est contre-indiquée. Sur la base de l'expérience acquise chez l'être humain ou chez l'animal, des signes de risque fœtal existent pour les isotopes radioactifs.

Allaitement:

La préparation ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement étant donné que le risque pour le nourrisson n'a pas été déterminé. Avant d'administrer Stamicis à une mère allaitante, il conviendra d'estimer si l'examen peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement. Si un examen devrait être absolument nécessaire pendant l'allaitement, celui-ci devra être suspendu pendant 24 heures et le lait maternel sera jeté. La possibilité de pratiquer d'autres procédés d'examen n'utilisant pas de radiations ionisantes devra être évaluée.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Aucune limitation de l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'est à craindre avec la substance [^{99m}Tc]-sestamibi; toutefois, la maladie sous-jacente ou des effets indésirables éventuels peuvent induire une limitation de ces aptitudes.

Effets indésirables

Immédiatement après l'injection, un goût métallique ou amer passager peut apparaître chez 5% environ des patients.

Dans des rares cas, céphalées, nausée, vomissement, fièvre, détresse respiratoire, hypotension, fatigue, vertiges, sensibilité diminuée au toucher (hypoesthésies) et troubles de la sensibilité (paresthésies) peuvent apparaître. De même, des rares cas de réactions allergiques de la peau et des muqueuses avec exanthème (urticaire, prurit, oedème) et des inflammation locales au niveau du site d'injection ont été décrits. Dans des cas isolés, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez les patients prédisposés.

Surdosage

Le surdosage au sens pharmacologique est peu probable.

Lors d'un surdosage par inadvertance, la charge radioactive élevée associée au surdosage décroît rapidement en raison de la courte demi-vie du ^{99m}Tc (6,02 heures). On peut toutefois chercher à réduire la dose de radiation par des mictions fréquentes ou l'administration de laxatifs.

Propriétés/Effets

Code ATC : V09G A01

Propriétés chimiques

La reconstitution du contenu de la trousse Stamicis avec du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium permet d'obtenir la solution injectable de Tc-99m-sestamibi. Ce complexe est stable et peut être conservé pendant dix heures. La pureté radiochimique reste inchangée.

Pharmacodynamie

Les propriétés importantes du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi pour les examens diagnostiques reposent exclusivement sur sa liaison à certains tissus. En dehors des événements décrits à la rubrique « *Effets indésirables* », aucun effet pharmacologique des quantités administrées dans un but diagnostique n'est à craindre. Les effets des radiations ionisantes sont toutefois connus.

Après son marquage avec le (^{99m}Tc) pertechnétate de sodium, le principe actif se présente sous la forme du complexe ^{99m}Tc [MIBI]$_6^+$ (technétium [^{99m}Tc]-sestamibi). Ce complexe cationique s'accumule dans le myocarde sain proportionnellement à la circulation tout comme le thallium-201.

Le mécanisme de rétention du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi dans les cellules a été étudié dans des essais de fractionnement sous-cellulaire et dans des analyses électromicrographiques d'agrégats de cellules cardiaques. Ces études ont montré que la rétention a lieu spécifiquement dans les mitochondries et qu'elle repose sur l'attraction électrostatique entre le complexe de technétium [^{99m}Tc]-sestamibi chargé positivement et la membrane mitochondriale interne chargée négativement. Le potentiel de repos de la cellule myocardique varie entre -85 et -95 mV, ce qui signifie une force d'attraction puissante pour le complexe technétium [^{99m}Tc]-sestamibi. Les tumeurs malignes maintiennent un potentiel de repos mitochondrial élevé (plus négatif) en raison de leurs exigences métaboliques accrues. C'est sur cet effet que repose la rétention accrue du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi dans les lignées cellulaires cancéreuses humaines et dans les tumeurs du sein de la souris transgénique.

Les études menées chez l'animal ont montré que l'absorption ne dépendait pas de la capacité fonctionnelle de la pompe sodium/potassium. L'hypoxie réduit le taux d'extraction myocardique.

Les acquisitions scintigraphiques obtenues chez l'animal et chez l'être humain après injection intraveineuse de technétium [^{99m}Tc]-sestamibi sont comparables à celles obtenues avec le thallium-201. Cette concordance est valable aussi bien pour le tissu cardiaque normal que pour le tissu infarci ou ischémique.

Pharmacocinétique

Distribution

Après administration intraveineuse de technétium [^{99m}Tc]-sestamibi, ce complexe est distribué rapidement du sang vers les tissus : 5 minutes après l'injection, on ne retrouve que 8% environ de la dose injectée dans la circulation sanguine.

Ce complexe s'accumule dans le myocarde. La fixation myocardique dépend du flux sanguin coronarien et atteint 1,2 % environ de la dose administrée au repos et 1,5% à l'effort.

Elimination

L'élimination du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi est principalement hépato-biliaire; l'activité initiale mesurée dans la vésicule biliaire est retrouvée dans l'intestin une heure environ après l'injection. 27% de l'activité injectée sont éliminés par voie rénale en 24 heures. Environ 33% de la dose injectée sont éliminés en 48 heures par les fèces.

Cinétique pour certains groupes de patients

On ignore si le technétium [^{99m}Tc]-sestamibi franchit la barrière placentaire ou s'il passe dans le lait maternel.

On ignore si les propriétés pharmacocinétiques du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi sont modifiées par des troubles hépatiques ou rénaux ; toutefois, les données pharmacocinétiques disponibles en cas d'insuffisance hépatique ou rénale permettent de supposer un ralentissement de l'élimination.

Données précliniques

Toxicité aiguë et chronique

Toxicité aiguë

Les événements toxiques aigus ont été mis en évidence dans les études réalisées chez l'animal uniquement à partir de 7 mg/kg. Cette dose correspond à 500 fois la dose maximale de 0,014 mg/kg administrée à un adulte (de 70 kg).

Toxicité chronique

Les premiers événements toxiques se manifestent uniquement après administration quotidienne pendant 28 jours d'une dose 150 fois supérieure à la dose habituelle.

Toxicité sur la reproduction et tératogénicité

Aucune étude à long terme de toxicité sur la reproduction n'a été menée jusqu'ici avec Stamicis.

Cancérogénicité et mutagénicité

Aucune étude à long terme pour déterminer le potentiel cancérigène de Stamicis n'a été effectuée à ce jour.

Les tests effectués en cultures cellulaires ont montré qu'aucun effet mutagène lié à l'administration de Stamicis n'est à craindre.

Remarques particulières

Incompatibilités

In vitro:

La réaction de marquage avec le technétium radioactif dépend de l'absence d'ions étain Sn(II). En conséquence, seul du (^{99m}Tc) pertechnétate de sodium exempt d'oxydants sera utilisé pour le marquage.

Les préparations contenant du Tc-99m ne doivent pas être mélangées à d'autres médicaments ou à d'autres composants afin de ne pas influencer la stabilité du complexe formé avec le Tc-99m.

Stabilité

- Conservation de la trousse de marquage avant préparation (reconstitution) : respecter la date limite d'utilisation.
- Conservation de la solution pour injection après reconstitution avec du (^{99m}Tc) pertechnétate de sodium : 10 heures

Remarques concernant le stockage

Conserver le médicament à température ambiante (15-25°C) et à l'abri de la lumière (dans l'emballage en carton).

Après reconstitution, conserver la solution au réfrigérateur (2-8°C).

Remarques concernant la manipulation

1. Instructions pour le marquage

La préparation du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi (MIBI= 2-méthoxy isobutyl isonitrile) à partir de la trousse de marquage Stamicis doit être réalisée par un personnel spécialisé observant les directives de radioprotection et travaillant de façon strictement aseptique et avec un soutirage rigoureux de l'air selon la méthode suivante :

A. Protocole par ébullition :

1. Porter des gants imperméables tout au long de la procédure. Retirer l'opercule en plastique du flacon et désinfecter la surface du bouchon avec de l'alcool.
2. Placer le flacon dans un conteneur blindé approprié correctement étiqueté portant la date et l'heure de la préparation, le volume et l'activité.
3. A l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée, prélever de façon aseptique environ 1 à 3 ml de la solution stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (200 MBq à 11.1 GBq).
4. Injecter aseptiquement la solution de pertechnétate de sodium dans le flacon placé dans son conteneur de plomb. Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
5. Agiter vigoureusement le flacon par retournement, 5 à 10 fois

6. Enlever le flacon de sa protection de plomb et le placer verticalement de sorte que le flacon ne touche pas directement le fond d'un bain-marie approprié porté à ébullition pendant environ 10 minutes. Le bain-marie doit être équipé d'une protection contre les rayonnements. Les 10 minutes ne seront décomptées qu'à partir du moment où l'eau recommence à bouillir.

Note : le flacon doit rester vertical pendant toute la durée de cette étape. Adapter le niveau d'eau du bain marie de telle sorte que le bouchon du flacon dépasse.

7. Retirer le flacon du bain-marie et le laisser refroidir pendant environ 15 minutes (en suivant les règles de radioprotection appropriées).
8. Examiner le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant de l'administrer.
9. Retirer aseptiquement le (^{99m}Tc)-sestamibi en utilisant une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser la préparation dans les 10 heures.
10. Avant d'administrer le (^{99m}Tc)-sestamibi au patient, on vérifiera la qualité du marquage par chromatographie en couche mince, selon la procédure donnée ci-après.

B. Protocole par bloc chauffant :

1. Porter des gants imperméables tout au long de la procédure. Retirer l'opercule en plastique du flacon et désinfecter la surface du bouchon.
2. Placer le flacon dans un conteneur blindé approprié correctement étiqueté portant la date et l'heure de la préparation, le volume et l'activité.
3. A l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée, prélever de façon aseptique environ 1 à 3 ml de la solution stérile et apyrogène de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (200 MBq à 11.1 GBq).
4. Injecter aseptiquement la solution de pertechnétate de sodium dans le flacon placé dans son conteneur de plomb. Sans enlever l'aiguille, soustraire un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
5. Agiter vigoureusement le flacon par retournement, 5 à 10 fois.
6. Placer le flacon dans un bloc chauffant préalablement chauffé à 100°C et laisser incuber au moins 15 min. Un contact étroit entre le flacon et le bloc métallique est nécessaire pour assurer une montée en température correcte du contenu du flacon.
7. Retirer le flacon du bloc chauffant et le laisser refroidir pendant environ 15 minutes (en suivant les règles de radioprotection appropriées).

8. Examiner le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant de l'administrer.
9. Retirer aseptiquement le (^{99m}Tc)-sestamibi en utilisant une seringue stérile munie d'une protection blindée. Utiliser la préparation dans les 10 heures.
10. Avant d'administrer le (^{99m}Tc)-sestamibi au patient, on vérifiera la qualité du marquage par chromatographie en couche mince, selon la procédure donnée ci-après.

Le contenu de la trousse de marquage n'est pas radioactif. Toutefois, après son marquage avec le (^{99m}Tc) pertechnétate de sodium, le complexe obtenu de technétium [^{99m}Tc]-sestamibi est radioactif (voir « Mises en garde et précautions » et « Directives de radioprotection »).

2. Détermination de la pureté radiochimique

Méthode de radio-chromatographie en couche mince pour la détermination quantitative du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi :

Matériel

1. Plaque d'oxyde d'aluminium J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC, prédécoupée de 2,5 cm x 7,5 cm.
2. Ethanol >96 %.
3. Adéquat activimètre pour mesurer la radioactivité sur la plaque.
4. Seringue de 1 ml, aiguille d'un calibre 22-26 gauge.
5. Cuve de développement avec couvercle (un bécher de 100 ml couvert d'un film étirable convient).

Mode d'emploi

1. Verser suffisamment d'éthanol dans la cuve de développement (bécher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3-4 mm. Couvrir la cuve (bécher), avec du film étirable et attendre environ 10 minutes.
2. A l'aide d'une seringue de 1 ml et d'une aiguille (G 22-26), déposer une goutte d'éthanol sur la plaque d'oxyde d'aluminium à 1,5 cm de l'extrémité inférieure. Ne pas laisser sécher le dépôt.
3. Déposer une goutte de la préparation sur le dépôt d'éthanol. Laisser sécher. Ne pas chauffer.

4. Laisser migrer le front du solvant à une distance de 5 cm du dépôt.
5. Couper la plaque à 4 cm de l'extrémité inférieure et mesurer le taux de radioactivité de chaque partie dans l'activimètre.
6. Calculer la pureté radiochimique comme suit :

$$\%\ (^{99m}\text{Tc})\text{-sestamibi} = \frac{\text{(activité de la partie supérieure de la plaque)}}{\text{(activité totale)}} \times 100$$

Critères

La pureté radiochimique du technétium [^{99m}Tc]-sestamibi doit être supérieure ou égale à 94 %.

Si la pureté radiochimique devait être inférieure à 94 %, le technétium [^{99m}Tc]-sestamibi ne doit pas être injecté.

3. Remarque concernant l'administration

- Le produit doit être utilisé dans un délai de 10 heures après son marquage.
- Les doses administrées au patient ***doivent être mesurées*** avant chaque application à l'aide d'un activimètre et les valeurs seront protocolées.
- La préparation sera administrée uniquement après détermination préalable de la pureté radiochimique.

Dispositions légales / directives de radioprotection

Les préparations radiopharmaceutiques doivent exclusivement être utilisées par des médecins possédant les autorisations administratives nécessaires à cette pratique. Dans tous les cas, la manipulation et l'administration du produit seront effectuées en respectant les mesures de radioprotection.

limination des déchets radioactifs :

L'élimination de la solution radioactive non utilisée doit être faite selon les dispositions légales.

On devra observer la dernière version légale en cours de l'ordonnance sur la radioprotection (SR 814.501).

Numéro d’autorisation

59’062 (Swissmedic)

Présentation

Emballages de 5 flacons de Stamicis (A)

Titulaire de l'autorisation

CBI Medicinal Products Vertriebs GmbH, 5040 Schöftland

Fabricant

CIS bio international

BP 32

91192 Gif-sur-Yvette Cedex, France

Mise à jour de l'information

Janvier 2009